

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Biológia Doktori Iskola Összehasonlító Neurobiológia Program

A kisagy postnatalis fejlődése macskában és emberben

PhD értekezés tézisei

Vig Julianna

Témavezető: Dr. Takács József

PhD

PÉCS, 2006.

Bevezetés

A kisagy (cerebellum) első sorban az érző- és mozgatóműködések integrációjáért, a mozgatóműködések szabályozásáért és koordinációjáért felelős utóagyi struktúra. A látó-, halló-, vestibularis és somatosensoros rendszerből, valamint az összes motoros rendszerből bemeneteket fogad, és a beérkező információk alapján részt vesz az izomtónus szabályozásában, a szemmozgások vezérlésében, a motoros készségek elsajátításához szükséges tanulási folyamatokban, valamint újabb ismeretek szerint számos kognitív tevékenységben. Emlősökben két féltékére és az azokat összekötő vermisre tagolható, amelyek fissurák által lebenyekre tagolódnak, és kéreg- illetve velőállományból állnak. A fehérállományban három, illetve emberben négy pár kisagymag található.

Kapcsolatai és funkciói alapján a kisagyat három Tégióra szokás osztani. A törzsfelföldéstaniilag legősibb *vestibulocerebelum* első sorban a vestibularis magvakkal áll összeköttetésben. A *spinocerebelum* spinalis, trigeminalis, valamint vizuális és akusztikus bemeneteket fogad és a medialis cerebellaris magokhoz ad efferenseket. Az evolúció során legkésőbb kialakult *neocerebelum* a pons állományában található magvakon keresztül a neocortexből kap bemeneteket, efferensei pedig a nucleus dentatuson át a nucleus ruberbe, a thalamusba, majd a neocortexbe futnak.

A kisagykéreg neuronális hálózatát jelenlegi tudásunk szerint hét fő neurontípus alkotja: a *Purkinje-sejtek*, a *s:emcsesejtek*, a *Golgi-sejtek*, a *Lugaro-sejtek*, az *unipoláris ecsetsejtek* (unipolar brush cell, UBC), a *csi/lagsejtek* és a *kosársejtek*. A kisagykéreg egyetlen kimenetét a Purkinje-sejtek adják: GABA-erg, gátló rostjaik a kisagyi magvak és a vestibularis magok sejtjein végződnek. Akisagykérgi afferentáció kétféle csatornán, az olivocerebellaris kúszórostokon és a különböző eredetű moharostokon érkezik, előbbiek egyegy Purkinje-sejt dendritfáján, utóbbiak a szemcsesejtek dendritjein képeznek serkentőszinapsziszokat.

A különböző neurontípusok három rétegbe rendeződnek: a fehérállományhoz legközelebb eső *s:emcsesejtrétegben* (stratum granulosum) találhatók a szemcsesejtek, a Lugaro-sejtek, a Golgi-sejtek és az unipoláris ecsetsejtek, ezt követi a *Purkinje-sejtek rétege*, amely a Purkinje-sejtek perikaryonjaiból áll, majd a *molekuláris réteg*, amelyben a Purkinjeés Golgi-sejtek dendritjei és a szemcsesejtek axonjai, a parallel-rostok mellett csillag- és kosársejtek találhatók.

A kisagy kérgi neuronális körök röviden a következőképpen foglalhatók össze. A Purkinje-sejtet közvetlenül serkentetik a kúszórostok, valamint aszemesesejtek axonjai, a parallel-rostok, melyek glutamáterg szinapsziszokat képeznek a Purkinje-sejtek dendritjein, illetve dendrittüskéin, és közvetlenül gátolják a molekuláris réteg GABA-erg interneuronjai, a csillag- és kosársejtek. A szintén GABA-erg Lugaro-sejtek közvetve, a kosársejtek gátlása révén serkentik a Purkinje-sejteket, míg a gátló hatású Golgi-sejtek és a serkentő hatású unipoláris ecsetsejtek a szemcsesejtek működését modulálják. A szemcsesejtréteg neuronjai ún. kisagyi glomerulusokat képeznek, amelyek egy-egy moharosHerminálisból, az azt fogadó szemcsesejt-dendritekből, Golgi-sejt axonokból és/vagy egy-egy unipoláris ecsetsejt axonjából állnak.

Akisagykérgi interneuronok közül jelen értekezésben elsősorban a Lugaro- és az unipoláris ecsetsejtekkel foglalkozunk. A *Lugaro-sejtek* a kisagykéreg viszonylag ritka és kevésbé ismert interneuronjai. Jellegzetes, fusiform szómájuk és két hosszú, bipoláris esetenként néhány további ágra oszló -, parasagittális síkban futó dendritjük a szemcsesejtrétegben, közvetlenül a Purkinje-sejtek rétege alatt helyezkedik el. Axonjuk a molekuláris rétegbe, a kosár- és csillagsejtekhez, esetenként a Golgi-sejtek dendritjeihez fut, amelyeken szimmetrikus, GABA-erg gátló szinapsziszokat képez. Bemeneteiket elsősorban a Purkinje-sejtek rekurrens kollaterálisai adják, amelyek gátló szinapsziszokat képeznek a Lugaro-sejteken. A Lugaro-sejtek tehát *diszinhibíciós visszacsatolás* révén szabályozzák a Purkinje-sejtek működését, vagyis a kisagyi kimeneteket.

Az *unipoláris ecsetsejtek* a kisagykéreg szemcsesejtrétegében és a dorsalis cochlearis magban

található interneuronok. Kisméretű (10-20 μm) szómájukból egyetlen rövid, ecsetszerű dendriolákban végződő dendritág ered. Afferentációjukat egy-egy moharost adja, amely a dendritikus "ecsettel" glutamáterg, serkentő szinapszist képez. Ez a szinapszis különlegesen nagy kiterjedésű (akár 12-40 μm^2) ami lehetővé teszi, hogy a moharostból felszabaduló glutamát rendkívül lassan ürüljön a szinaptikus részből, hosszú ideig (akár 800 millisecondum ig) aktiválva az ecsetsejtet. A szintén glutamáterg ecsetsejtek axonja szemcsesejtek és Golgi-sejtek dendritjein végződik a szemcsesejtrétegi glomerulusokban. Elektrofiziológiai mérések megerősítették, hogy az ecsetsejtek *előreccsatoló serkellés* révén modulálják a vestibularis, testtartási és okulomotoros működéseket.

A kisagy fejlődése jelentős mértékben átnyúlik a postnatalis fejlődés időszakára. Ezalatt a kisagy térfogata többszörösére nő, és kialakul jellegzetes, lebenyekre tagolt morfológiája. A postnatalis fejlődés során érkeznek a kisagyba az olivocerebellaris kúszórostok és a különböző moharostok, és ebben az időszakban épül ki a kisagykéreg kezete is. A külső szemcsesejtrétegből levándorló postmitotikus szemcsesejt-progenitorok kialakítják a belső szemcsesejtréteget, miközben a külső szemcsesejtréteg fokozatosan eltűnik. Ez a folyamat egérben a születés utáni 20. napig (P20), patkányban P21-ig, macskában a születés utáni 2. hónap végéig, emberben a születés utáni 10-12. hónapig zajlik. Kutatócsoportunk eredményei szerint nemcsak a szemcsesejtréteg, de a ganglionaris réteg kiépülése is csak a születés utáni időszakban fejeződik be.

Az elhúzódó postnatalis fejlődés nagyfokú plaszticitást, ugyanakkor igen nagy sérülékenységet is jelent, különösen az emberi kisagy esetében, amely számos idegrendszeri fejlődési rendellenességben (pl. autizmus, törékeny X-szindróma, cerebellaris ataxiák) érintett. A kisagyi fejlődési zavarok kutatásához elengedhetetlen a normális kisagyfejlődéssel kapcsolatos ismereteink bővítése. Kutatásaink során a postnatalis kisagyfejlődés, ezen belül a kisagykérgi citoarchitektonika kiépülésének korábban feltáratlan részleteinek megismerését tűztük ki célul.

Célkitűzések

Vizsgálataink tárgyául két olyan kisagyi interneurontípust, a Lugaro-sejteket és az unipolaris ecsetsejteket választottuk, amelyekről kevés irodalmi adat lelhető fel, mind funkciójukat, mind fejlődésüket tekintve. A Lugaro-sejteket különböző életkorú macskákban, míg az unipoláris ecsetsejteket macskában és emberben is vizsgáltuk.

Mindkét sejtípus esetében a következő kérdésekre kerestünk választ:

- | | |
|---|----------------|
| 1. Jelen vannak-e a vizsgált interneuronok a kisagyban újszülött korban, és ha nem, meg a postnatalis fejlődés során? | mikor jelennek |
| 2. Hogyan változik morfológiájuk és eloszlásuk a vermis különböző lebenyeiben a fejlődés során? | postnatalis |
| 3. Morfológiai fejlettségük és a vermisen belüli eloszlásuk mikorra éri el a kifejlett jellemző állapotot? | egyedre |

Anyag és módszer

1. Macskákon végzett vizsgálatok

Különböző életkorú (PO-tól 3 éves korig) macskák perfúziósan fixált kisagyi mintáin

mGluR1a-, SMI-31 I- és calretinin-immuncitokémiai festést végeztünk.

A feldolgozott mintákon NeuroLucida képanalizáló rendszer segítségével szemikvantitativ becsléseket végeztünk az mGluR1a-immunreaktív (ir) ecsetsejtek, valamint az mGluR1a- és SMI-311-ir Lugaro-sejtek számára vonatkozóan, valamint elemeztük a két sejttípus kisagyon belüli eloszlását és annak változását a postnatalis fejlődés során.

II. Humán mintákon végzett vizsgálatok

18 fejlődő (a 24. gesztációs hét és a II. postnatalis hónap között), és 5 felnőtt emberi kisagyból származó paraffinos metszeten anti-humán mGluR1, anti mGluR1a és calretinin immuncitokémiai festést végeztünk. Valamennyi humán mintán megvizsgáltuk a calretinin-ir ecsetsejtek morfológiai fejlettségét, számát és eloszlását a vermis korán fejlődő X. és későn fejlődő V.-VII. lebenyeiben.

Eredmények és megbeszélés

1a. Unipoláris ecsetsejtek a macska-kisagyban

1. A = mGluR1a-ir unipoláris ecsetsejtek morfológiai sajátosságai

Megállapítotuk, hogy az mGluR1a-ir VBC-k jellemző morfológiai sajátosságai a postnatalis fejlődés során alakulnak ki. Az életkor előrehaladtával megfigyelhető az ecsetsejtek morfológiai érése: a jellegzetes dendritikus "ecset" egyre differenciáltabbá válik, és erősödik az mGluR1a-immunfestés intenzitása is.

2. A = mGluR1a-ir unipoláris ecsetsejtek megjelenése és száma

Szemikvantitativ sejtszámbecsléseink szerint az mGluR1a-ir VBC-k száma a postnatalis fejlődés során nő. Újszülött korban még csak a X. lebenyben vannak jelen; az első két postnatalis hét folyamán fokozatosan megjelennek a vermis vestibularis (I., II, VIII-X.) lebenyeiben, valamint a VII. lebenyben, a harmadik postnatalis hét végére (P22) pedig a III-VI. lebenyekben is. Ebben az életkorban már a kisagyféltekék lebenyeiben is megjelennek az

ecsetsejtek. A hatodik postnatalis hét végére (P42) az ecsetsejtek száma minden lebenyben nő, eloszlásuk az V. és VI. lebeny kivételével a vermis minden lebenyében hasonló a felnőtt egyedekre jellemző mintázathoz. Az ötödik hónapra (P 132) az ecsetsejtek száma és eloszlása még a legkésőbb fejlődő V. és VI. lebenyekben is eléri a felnőtt állatokra jellemző mintázatot.

Az ecsetsejtek megjelenése a kisagy különböző lebenyeiben követi a kisagy általános fejlődésének korábban leírt tér- és időbeli mintázatát. A szemmozgások koordinációjában részt vevő VII. lebenyben korábban jelennek meg az ecsetsejtek, mint a patkányban, ami arra utal, hogy az ecsetsejtek megjelenése összefügg az egyes területek funkcióinak fejlődésével is.

3. A = mGluR1a-ir unipoláris ecsetsejtek eloszlási mintázata

Azt találtuk, hogy a fejlődő kisagyban az mGluR1a-ir. unipoláris ecsetsejtek eloszlási mintázata az életkorral változik. Fiatal állatokban jóval több ecsetsejt figyelhető meg a vermis I., II., VII-IX. lebenyeiben, mint a III-VI. lebenyben, és megfigyelhető egy mediolaterális irányú sejtszámcsökkenés is. A más fajokban is megfigyelt eloszlásbeli különbségek az életkorral fokozatosan csökkennek, de felnőtt korra sem tűnnek el teljesen. A megfigyelt mintázat kialakulásában feltételezhetően az egyes kisagykérgi területek különböző innervációjának, az ecsetsejtek csökkenő osztódási rátájának és lassuló migrációjának van szerepe.

Az mGluR1a-ir ecsetsejtek valamennyi lebenyben először a belső szemcse sejt mélyebb rétegeiben

jelennek meg, fokozatosan feltöltve a fehérállományhoz közeli rétegeket. Jellemző továbbá, hogy a kisagyi magoktól a lebenyek apicalis része felé csökken az ecsetsejtek száma.

4. Ektopikus helyzetű mGluRfa-ir unipoláris ecsetsejlek

Ecsetsejteket valamennyi vizsgált életkorban megfigyeltünk a kisagykérgen kívül is, a következő területeken: a kisagyi fehérállományban, a brachium pontis állományában, valamint a IV. agykamrát bélelő ependymaréteg alatti subventricularis zónában.

Elképzelhető, hogy ezek a sejtek a subventricularis zóna neuroepitheliumának progenitorsejtjeiből keletkeznek. Egy másik lehetőség, hogy az ektopikus ecsetsejtek a kisagyon kívüli területről származnak, és a korai fejlődés során működő migrációs ösvény maradványai. Az ektopikus ecsetsejtek jelenléte mindkét esetben arra utal, hogy az ecsetsejtek keletkezése és migrációja, bár egyre csökkenő mértékben, de felnőtt állatokban is folytatódik.

Ib. Unipoláris ecsetsejtek a humán kisagyban

1. Az emberi kisagy unipoláris ecsetsejljeinek immunocitológiai sajátosságai

A több emlős- és madárfilumban hatékony monoklonális mGluR la nem bizonyult alkalmasnak az ecsetsejtek vizualizálására. Ezért az ecsetsejtek jelölésére calretinin immunocitológiát alkalmaztunk.

2. A calretinin-ir unipoláris ecsetsejlek morfológiája és száma

Megállapítottuk, hogy a calretinin-ir VBC-k száma és differenciáltsági foka újszülött és egyéves kor között nő.

Az ecsetsejtek csak a 28. gesztációs hét után jelennek meg a vermisben. A perinatalis időszakban néhány, kevésbé differenciált morfológiájú és gyengén festődő ecsetsejtet figyelhető meg a vermis X. lebenyében. A 3. postnatalis hónapban az ecsetsejtek az 1., V-VIII lebenyekben is megjelennek; morfológiailag érettebbek, calretinin-festődésük erősebb, és számuk jóval nagyobb, mint újszülött korban. Az 5. és 8,5. postnatalis hónapban a CR-ir ecsetsejtek valamennyi ventralis lebenyben megjelennek, és száma tovább növekszik. A II. postnatalis hónapban az ecsetsejtek a felnőttre jellemző morfológiai sajátosságokkal rendelkeznek, és a vermis teljes területén nagy számban jelen vannak. Az ecsetsejtek eloszlása nagyon hasonló volt a felnőtt kisagyban megfigyelthez, de a sejtek denzitása szignifikánsan alacsonyabb volt az újszülöttnél. Ez arra utal, hogy a CR-ir ecsetsejtek postnatalis fejlődése egy éves kor után is folytatódik. Ennek bizonyításához azonban további, 1 évesnél idősebb, fejlődő humán kisagyak vizsgálatára lenne szükség.

3. A calretinin-tr. unipoláris ecsetsejtek eloszlása a vermisben.

Az emberi kisagy calretinin-ir ecsetsejtjei egyenlőtlenül oszlanak el a vermisben belül. A vermis anterior lebenyeiben több VBC figyelhető meg, mint a posterior lebenyekben. A VIII. és IX. lebenyben az ecsetsejtek száma lényegesen nagyobb a lebeny ventralis felében, mint a dorsalis felében. Valamennyi vizsgált lebeny proximalis régiójában több jelölt ecsetsejt található, mint a lebeny csúcsi részében.

A fejlődő kisagyban az VBC-k nagy része a belső szemcsesejtréteg felső régiójában látható. Az életkorral ez a különbség fokozatosan csökken, felnőtt korban az ecsetsejtek többé-kevésbé egyenletesen oszlanak el a szemcsesejtréteg teljes mélységében.

A; ecsetsejtekre vonatkozó megfigyeléseink értelmezése

Feltételezésünk szerint az unipoláris ecsetsejtek számának mind macskában, mind emberben megfigyelhető növekedése egy posztnatalisan a kisagyba vándorló ecsetsejtpopulációból adódik; az ektopikus helyzetben megfigyelt ecsetsejtek egy része migráló sejt. Ezt a hipotézist erősíti, hogy az unipoláris ecsetsejtek poszt-szinaptikus paramereinek, a szemcsesejteknek az érkezése és a

kisagyi glomerulusok kialakulása mindkét vizsgált fajban jóval a születés után fejeződik be.

Nem zárható ki, hogy a megfigyelt sejtszámnövekedés az ecsetsejtek mGluR I a- illetve calretinin-expressziójának posnatalis változásából adódik, ezt alátámasztó irodalmi adatot azonban nem ismerünk. Elképzelhető az is, hogy a sejtszám növekedés az ecsetsejtek születés utáni proliferációjának köszönhető, ám a belső szemcsesejtréteg alacsony proliferációs rátája alapján ezt nem tartjuk valószínűnek.

II. Lugaro-sejtek a macska-kisagyban

1. A Lugaro-sejtek immuncitokémiai sajátosságai a macska-kisagyban

Megállapítottuk, hogy a Lugaro-sejtek macskában nem festődnek meg a jelölésOkre számos más fajban alkalmazható anti-calretinin ellenanyaggal, SMI-3II és anti-mGluR la monoklonális ellenanyaggal azonban megjelölhetők és morfológiájuk alapján azonosíthatók. A nem-foszforilált neurofilamentumokhoz kötődő SMI-311 ellenanyagot elsőként alkalmaztuk Lugaro-sejtek jelölésére.

2. A: mGluRla-ir Lugaro-sejtek elhelyezkedése

Megállapítottuk, hogy az mGluR la-ir Lugaro-sejtek túlnyomó része ektopikus helyzetű. mGluRla-ir Lugaro-sejteket a kisagyi fehérállományban, a fehérállomány és a belső szemcsesejtréteg határán, illetve a belső szemcsesejtréteg mélyebb rétegében figyeltünk meg. Egy-egy mGluR la-ir Lugaro sejtet a kisagykérgen kívül is találtunk, a kisagyi magok körüli fehérállományban illetve az elülső és középső kisagy kar axonjai mentén.

Az mGluRla-ir Lugaro-sejtek két ellentétes állású dendritje mindig a sagittalis síkban helyezkedett el, és lefutásuk általában követte a fehérállomány és a szemcsesejtréteg határát.

3. A: mGluRla-ir Lugaro-sejtek száma

Sejtszámbecsléseink szerint az mGluR la-ir Lugaro-sejtek száma az első két postnatalis hét során nő, majd fokozatosan csökken. Születéskor kb. 900 mGluRla-ir Lugarosejt található a teljes kisagyban. P 1 5-re számuk -6000-re emelkedik. A harmadik postnatalis héttől kezdve a sejtszám fokozatosan csökken, de még P62-P72 korú állatokban is viszonylag sok (kb. 1500) mGluR la-ir Lugaro-sejt figyelhető meg. P135 koni állatokban még mindig több száz mGluR la-ir Lugaro-sejt található a kisagyi fehérállományban

4. A: mGluRla-ir Lugaro-sejtek eloszlása

Megfigyeltük, hogy az mGluR la-ir Lugaro-sejtek egyenlőtlenül oszlanak el a fejlődő kisagyban. P20 kora állat teljes vermisét feldolgozva a legalacsonyabb sejtszámot a vermis medialis zónájában (a parasagittalis siktól max. 1800 j.tm távolságban), a legmagasabbat a paramedialis zónában (1800-3600 j.tm) kaptuk, míg a lateralis zónában (3600.-5400 j.tm) köztes értéket kaptunk. A medialis zónán belül a Lugaro-sejtek száma lateralis irányba növekedett. Ez az eloszlás a vermis két felében igen hasonló volt. .

Az mGluRla-ir Lugaro-sejtek nem egyenletesen oszlanak el a különböző vermalis lebenyekben: legtöbbjük (kb. 20%) a II. lebenyben, viszonylag nagy hányaduk (13-15%) az V., VI. és IX. lebenyben, viszonylag kis hányaduk (8-10%) a I., IV., VII. és VIII. lebenyben, míg legkisebb hányaduk az I. és X. lebenyben található.

5. A: SMI-311-ir Lugaro-sejtek elhelyezkedése

SMI-311-ir Lugaro-sejteket fiatal és felnőtt állatok kisagyaiban ektopikus és nemektopikus helyzetben is megfigyeltünk: a fehérállományban, a fehérállomány és az IGL határán és az IGL teljes szélességében találtunk jelölt sejteket. Idősebb életkorokban az SMI311-ir Lugaro-sejtek túlnyomó része végleges helyén, közvetlenül a Purkínje-sejtek alatt helyezkedett el.

6. A: SMI-311-ir Lugaro-sejtek száma

Sejtszám becsléseink szerint az SMI-311-ir Lugaro-sejtek száma a postnatalis fejlődés során folyamatosan nő. Újszülött állatban kb. 700 SMI-311-ir Lugaro-sejtet figyeltünk meg. Számuk fokozatosan nő a felnőtt kor eléréséig, kb. 12-14-szeresére (8-10 000 sejt). Az ektopikus és infraganglionaris helyzetű Lugaro-sejtek aránya is változott az életkorral: P22kor mintegy egyharmaduk volt ektopikus, míg felnőtt állatokban a Lugaro-sejteknek csak 10-12 %-a volt a fehérállományban vagy az IGL mélyebb rétegében.

7. A Lugaro-sejtekre vonatkozó megfigyeléseink lehetséges magyarázata

Feltételezésünk szerint a megfigyelt ektopikus sejteknek egy része csak ideiglenesen ektopikus helyzetű, a postnatalis fejlődés során fokozatosan integrálódnak a kisagykéregbe. A feltételezhetően vándorló Lugaro-sejteket elsősorban az mGluR 1 a-jelöléssel lehet nyomon követni, míg a már integrálódott Lugaro-sejtek SMI-311 jelöléssel mutathatók ki.

Ektopikus Lugaro-sejtek P62-72 illetve P35 korú állatokban is megfigyelhetők, ami felveti annak a lehetőségét, hogy ezeknek a sejteknek egy része a vándorlás során ektopikus helyzetben megreked. Ugyanakkor az mGluR1a-ir Lugaro-sejtek számának jelentős növekedése a korai postnatalis fejlődés során arra utal, hogy a Lugaro-sejtek közül több ezer csak a születés után vándorol végleges helyére, és ez az elhúzó migráció valószínűleg csak a 4. postnatalis hónap, akisagykérgi citoarchitektúra teljes kiépülése után ér véget.

Feltételezésünk szerint a kisagykéregbe már integrálódott SMI-311-ir Lugaro-sejtek számának növekedése a postnatalisan érkező "utánpótlásnak" köszönhető.

Az a megfigyelés, hogy az ektopikus/vándorló Lugaro-sejtek eloszlásában jelentkező különbségek a két kisagyfélben szimmetrikusan kimutathatók, arra utal, hogy a feltehetően vándorló sejtek nem random módon oszlanak el az agyon belül, hanem meghatározott migrációs útvonalat követnek. A megfigyelt sejtek orientációja és eloszlási mintázata egyaránt azt sugallja, hogy a migrációs útvonal sagittális irányú, hasonlóképpen más, a kisagyi fehérállományban migráló neuronok útvonalához.

Eredményeink összefoglalása

1. Megállapítottuk, hogy az unipolaris ecsetsejtek macskában újszülött korban, emberben a magzati fejlődés késői időszakában (a 28. gesztációs hét után) jelennek meg a kisagyban.
2. Számuk ezután egyre nő, fokozatosan fel töltve a ventrális különböző lebenyeit, követve a lebenyek korábban leírt fejlődési sorrendjét. Egy-egy lebenybe az ecsetsejtek feltételezett keletkezési helyüktől egyre távolodva érkeznek meg.
3. Az ecsetsejt-populáció gyarapodása a korai postnatalis fejlődés során párhuzamosan zajlik szinaptikus partnereik, aszemesesejtek migrációjával és beépülésével a kisagykéregbe. Az ecsetsejtek számának kismértékű növekedése azonban a külső szemcsesejtréteg megszűnése (macskában 2 hónapos kor, emberben 1 éves kor) után is folytatódik, ami arra utal, hogy a kisagy kérgi citoarchitektúra kiépülése hosszabban elhúzódik, mint az korábban feltételezték.
4. A Lugaro-sejtekről kimutattuk, hogy macskában nem festődnek meg a jelölésükre számos más fajban alkalmazható anti-calretinin ellenanyaggal, ugyanakkor elsőként írtuk le a Lugaro-sejtek jelölésére alkalmas ellenanyagként a neurofilamentumokhoz kötődő SMI-311 monoklonális ellenanyagot.
5. Eredményeink azt mutatják, hogy a Lugaro-sejtek az ecsetsejteknel korábban, már az embrionális fejlődés során megjelennek a macska-kisagyban. A postnatalis fejlődés során számuk fokozatosan, de nem egyenletesen nő: a sejtszám növekedés az első két hétben a legintenzívebb, majd a növekedés üteme csökken.

6. Elsőként írtuk le, hogy a Lugaro-sejtek eloszlása a fejlődő kisagyban mediolaterális szimmetriát mutat.

7. Macskában és emberben is számos unipolaris ecsetsejtet és Lugaro-sejtet figyeltünk meg ektopikus helyzetben, elsősorban fiatal egyedekben, de bizonyos számban kifejlett állatok és felnőttek kisagyában is. Megfigyeléseink felvetik annak a lehetőségét, hogy az ektopikus sejtek egy része postnatalisan vándorló sejt. Az általunk vizsgált kisagyi interneuronok elhúzódnak postnatalis migrációja és integrációja alátámasztja a vizsgálataink fontosságát egyrészt a zavartalan postnatalis kisagyfejlődés finomabb részleteinek megismerése, de különösen az időben elhúzódnak, endogén és exogén ártalmaknak fokozottan kitett kisagykéreg plaszticitásának és fejlődési zavarainak felderítése szempontjából.

A doktori disszertáció alapjául szolgáló közlemények

Takács, J., Zs. Borostyánköi, E. Veisenberger, J. Vig, Cs. Vastagh, T. J. Görös, J. Hámori (2000) Postnatal development of unipolar brush cells in the cerebellar cortex of cat. J. Neurosci. Res. 61, 107-115.

Vig, J., J. Takács, Cs. Vastagh, Zs. Baldauf, E. Veisenberger, J. Hámori (2003) Distribution of mGluR1alpha and SMI 311 immunoreactive Lugaro cells in the kitten cerebellum. J. Neurocytol. 32, 217-227.

Vig, J., J. Takács, H. Ábrahám, G.G. Kovács, J. Hámori (2005) Calretinin-immunoreactive unipolar brush cells in the developing human cerebellum. Int. J. Dev. Neurosci. 23, 723-729.

A doktori disszertáció alapjául szolgáló konferencia-absztraktok

Vastagh, Cs., J. Vig, J. Takács (2000): Development of unipolar brush cells in the cerebellum of cat. MTT VII. Konferenciája, Budapest, 2000. Neurobiology 8, 415.

Vig, J., Cs. Vastagh, J. Takács (2000): Differentiation of Lugaro cells in the cerebellum of developing cat. MTT VII. Konferenciája, Budapest, 2000. Neurobiology 8, 418

Vig J., H. Ábrahám, T. Tornóczky, Gy. Kosztolányi, É. Siska, J. Takács, J. Hámori J. (2005) Developmental dynamics of the unipolar brush cells in the human cerebellum. MTT X. Konferenciája, Pécs, 2005.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Takács Józsefnek, Hámori József professzor úrnak, Dr. Ábrahám Hajnalkának, Dr. Kovács Gábor Gézáknak, az MTA-SE Neurobiológiai

Kutatócsoport munkatársainak, a Pécsi Tudományegyetem Összehasonlító

Állattani és Neurobiológiai Tanszéke munkatársainak, valamint családom valamennyi tagjának, hogy segítették és támogatták az elmúlt öt év során végzett munkámat.